



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application of : Trieselmann, T. et al) Art Unit :To be assigned  
Serial No. : 10/695,077 ) Examiner :To be assigned  
Confirmation No. : To be assigned )  
Filing Date : October 28, 2003  
Title : New Beta-agonists, Processes For Preparing  
Them And Their Use As Pharmaceutical Compositions  
Docket No. : 1/1408

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA. 22313-1450

CLAIM FOR FOREIGN PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

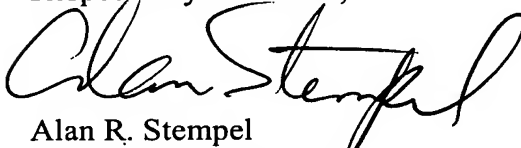
Sir:

Applicants hereby claim for the above captioned application priority of the following foreign application(s):

Foreign Priority Number:102 51 170.5, dated, October 31, 2002.

A certified copy of the above foreign application(s) is(are) enclosed.

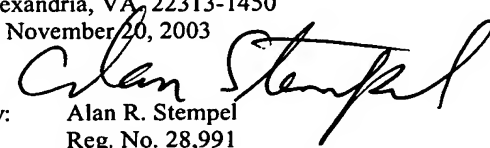
Respectfully submitted,

  
Alan R. Stempel  
Attorney for Applicant(s)  
Reg. No. 28,991

Patent Department  
Boehringer Ingelheim Corp.  
900 Ridgebury Road  
P.O. Box 368  
Ridgefield, CT 06877  
Tel.: (203) 798-5648

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the U.S. Postal Service as first class mail in an envelope addressed to:

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA, 22313-1450  
on November 20, 2003

By:   
Alan R. Stempel  
Reg. No. 28,991

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 51 170.5

**Anmeldetag:** 31. Oktober 2002

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim/DE  
(vormals: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG)

**Bezeichnung:** Neue Beta-Agonisten, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

**IPC:** C 07 D, C 07 C, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

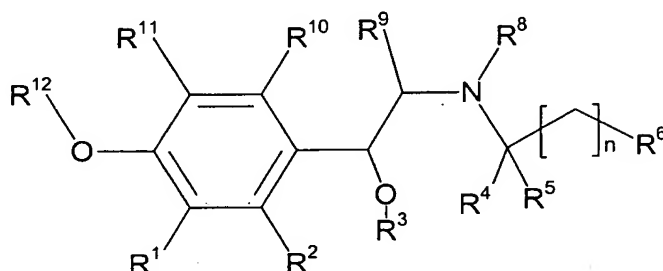
München, den 16. Oktober 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident

Im Auftrag

Faust

## Neue Beta-Agonisten, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Beta-Agonisten der allgemeinen Formel 1:



wobei die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>12</sup> die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Isomere, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

### Hintergrund der Erfindung

Die Behandlung von Typ II Diabetes und Obesitas basiert in erster Linie auf der Reduzierung der Kalorienaufnahme und Erhöhung der physischen Aktivität. Diese Methoden sind selten über längere Perioden erfolgreich.

Es ist bekannt, dass Beta-3 Rezeptor-Agonisten einen deutlichen Effekt auf die Lipolyse, Thermogenese und den Serum Glucose Level in Tiermodellen des Typ II Diabetes zeigen (Arch JR. beta(3)-Adrenoceptor agonists: potential, pitfalls and progress, Eur J Pharmacol. 2002 Apr 12;440(2-3):99-107).

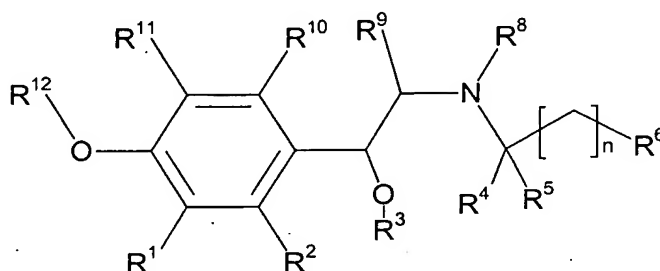
Den erfindungsgemäßen Verbindungen strukturähnliche Verbindungen sowie deren broncholytische, spasmolytische und antiallergische Wirkung wurden beispielsweise in DE 2833140 offenbart.

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung selektive Beta-3-Agonisten bereitzustellen, welche die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Obesitas und Typ II Diabetes ermöglicht.

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Reste  $R^1$  bis  $R^{12}$  die nachstehend genannten Bedeutungen haben, als selektive Beta-3-Agonisten wirken. Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Stimulation von Beta-3-Rezeptoren in Zusammenhang stehen, verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

$R^1, R^2, R^{10}, R^{11}$  unabhängig voneinander ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, CN,  $\text{NO}_2$ , und  $-\text{NHCXNH}_2$  oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{COOR}^7$ ,  $-\text{CONR}^7\text{R}^{13}$ ,  $-\text{OR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-\text{NR}^{16}\text{CX-R}^{17}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{CX-OR}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{20}\text{SO}_m\text{R}^{21}$ ,  $-\text{SO}_p\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$  und  $-\text{SO}_q\text{R}^{24}$ ,

$m, p, q$  unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

$n$  0, 1, 2 oder 3,

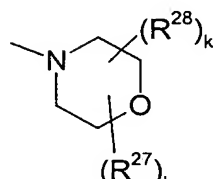
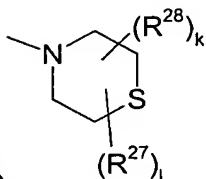
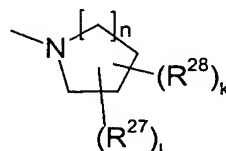
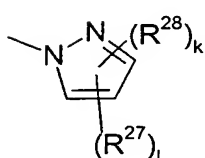
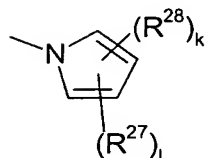
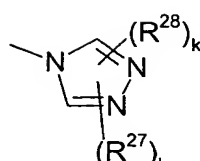
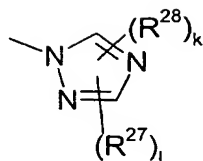
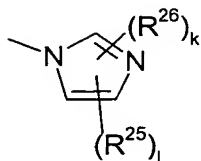
$R^3$  Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl,  $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-\text{CX-C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$  und  $-\text{CX-C}_6\text{-C}_{14}\text{-Aryl}$ ,

$R^4, R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder gegebenenfalls substituiertes  $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ ,

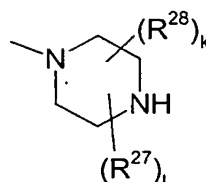
oder

$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam eine  $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Alkylbrücke}$ ,

$R^6$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den allgemeinen Formeln



und



l, k unabhängig voneinander 1, 2 oder 3,

$R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}$  unabhängig voneinander ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, OH, Halogen, CN und  $\text{NO}_2$ ,

5 oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ -Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl,  $-\text{CX-R}^{17}$ ,  $-\text{OR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_8$ -Cycloalkyl,  $-\text{NR}^{20}\text{SO}_m\text{R}^{21}$ ,  $-\text{SO}_p\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ ,  $-\text{SO}_q\text{R}^{24}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{CX-R}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{CXOR}^{17}$ , wobei  $R^{25}$  und  $R^{26}$  nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten können,

10  $R^8$  Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ -Aryl,  $-\text{SO}_q\text{-C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl,  $-\text{SO}_q\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ -Aryl,  $-\text{CX-C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl,  $-\text{CX-C}_6\text{-C}_{14}$ -Aryl,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -Aryl, Heterocyclyl und  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl

15  $R^9$  Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -Aryl, Heteroaryl,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl und Heterocycloalkyl,

$R^{12}$  Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Benzyl,  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl und  $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -Aryl,

$R^7, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, oder

20 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -Aryl, Heterocyclyl und  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl

$R^{14}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{29}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocyclyl,  $-CXNR_{13}R_{15}$ ,  $-CXR_7$

$R^{17}$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl,

5 Heterocyclyl, Heteroaryl und  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl

$R^{21}$ ,  $R^{24}$  unabhängig Wasserstoff oder OH, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $N(C_1-C_{10}\text{-Alkyl})_2$ ,  $N(C_3-C_8\text{-Cycloalkyl})$ ,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl und  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl

10 und

X O, S oder  $NR^{29}$ ,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze

15 bedeuten.

Bevorzugt sind Verbindungen, worin

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Halogen,

m, p, q 0, 1 oder 2

n 0, 1, 2 oder 3

20  $R^3$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl

$R^4$ ,  $R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl,

$R^8$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend Wasserstoff,  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl,

$-SO_q$ -  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl,  $-SO_q$ - $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, Phenyl und  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl

$R^9$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl

25  $R^{12}$  Wasserstoff oder Benzyl

$R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{18}$  unabhängig voneinander ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff,  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl und Phenyl

$R^{14}$ ,  $R^{19}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl, und

$R^{17}$  gegebenenfalls substituiertes  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl oder  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl,

30 bedeuten.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen, worin

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  Wasserstoff

m, p, q 0, 1 oder 2

n 0, 1, 2 oder 3

$R^3$  Wasserstoff

$R^4, R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

$R^8$  Wasserstoff,  $-\text{SO}_q\text{-C}_6\text{-C}_{14}\text{-Aryl}$  oder  $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_5\text{-Alkyl}$

$R^9$  Wasserstoff

5  $R^{12}$  Wasserstoff oder Benzyl,

$R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{18}$  unabhängig voneinander ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_{15}\text{-Alkyl}$  und Phenyl,

$R^{14}, R^{19}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-Alkyl}$ ,

und

10  $R^{17}$   $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-Alkyl}$  oder  $\text{C}_6\text{-C}_{14}\text{-Aryl}$

bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin

$R^1$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend Wasserstoff,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCX-R}^{17}$  und  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{21}$ .

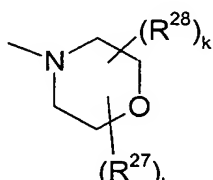
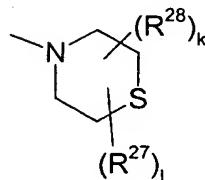
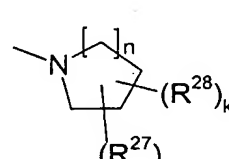
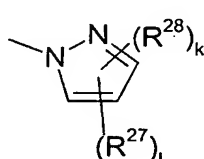
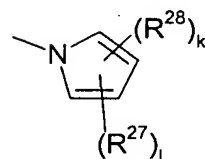
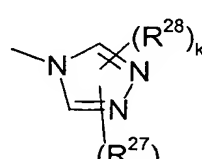
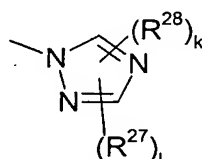
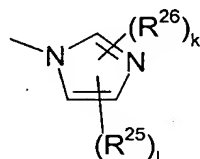
15  $R^2$ , Wasserstoff oder Halogen

$n$  2,

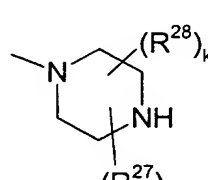
$R^3$  Wasserstoff

$R^4, R^5$  Wasserstoff oder Methyl

$R^6$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den allgemeinen Formeln



und



20

$l, k$  1

$R^{26}, R^{27}$  Wasserstoff,

$R^8$  Wasserstoff oder  $-SO_2CH_3$ ,

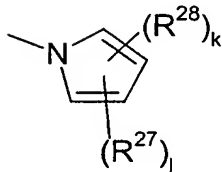
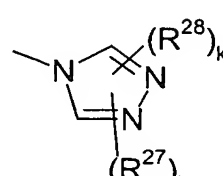
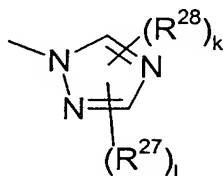
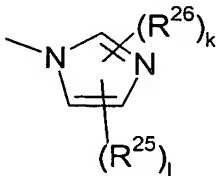
$R^9$  Wasserstoff,

$R^{10}, R^{11}$  Wasserstoff, und

$R^{12}$  Wasserstoff oder Benzyl bedeuten

5 Weiterhin besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin

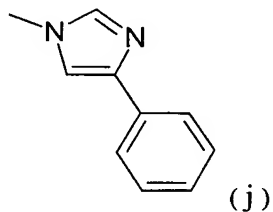
$R^6$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den allgemeinen Formeln



ist.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen, worin

10  $R^6$  ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel (j)



bedeutet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I) zur Verwendung als Arzneimittel.

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I) zur Verwendung als Arzneimittel mit selektiver beta-3-agonistischer Wirkung.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, die mit der Stimulation von Beta-3- Rezeptoren in

20 Zusammenhang stehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, die mit der Stimulation von Beta-3- Rezeptoren in

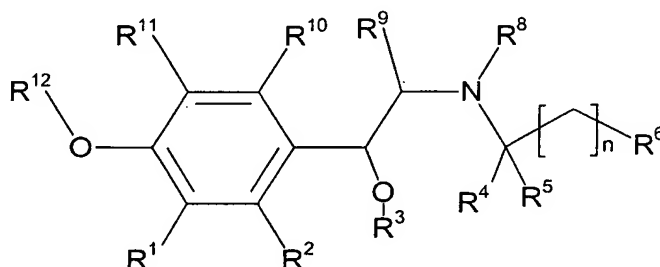


Zusammenhang stehen., wobei man einem Patienten eine effektive Menge einer Verbindung der Formel I verabreicht.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

Weiterhin von besonderer Bedeutung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder deren physiologisch verträgliche Salze und einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Antidiabetika, Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, Lipidsenker, Cholesterolresorptionsinhibitoren HDL-erhöhende Verbindungen, Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas und Modulatoren oder Stimulatoren des adrenergen über alpha 1 und alpha 2 sowie beta 1, beta 2 und beta 3 Rezeptoren.

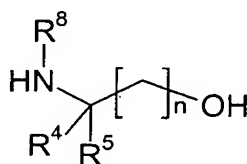
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



worin

R<sup>1</sup>-R<sup>28</sup> und X die oben angegebene Bedeutung aufweisen können,

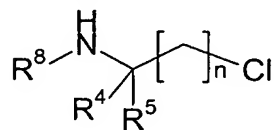
wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



(II)

worin

$R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen können,  
mittels eines Chlorierungsmittels in eine Verbindung der Formel (III)

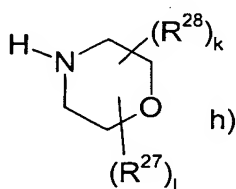
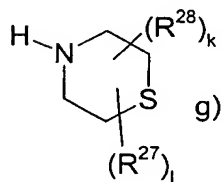
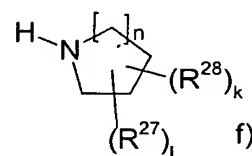
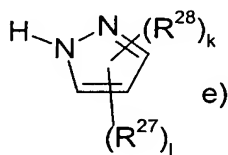
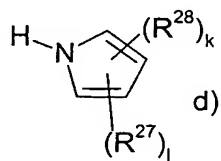
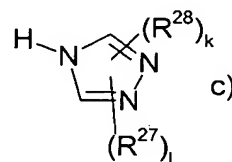
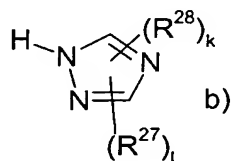
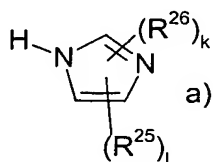


(III)

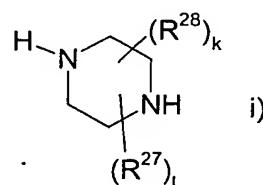
5 überführt,

die Verbindung der Formel (III), gegebenenfalls mit einer Amino-Schutzgruppe versehen, mit einer gegebenenfalls substituierten Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den allgemeinen Formeln (IVa) bis (IVi)

(IV)



und

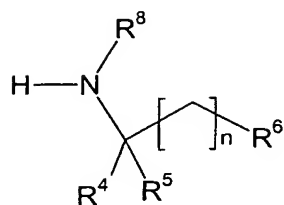


worin

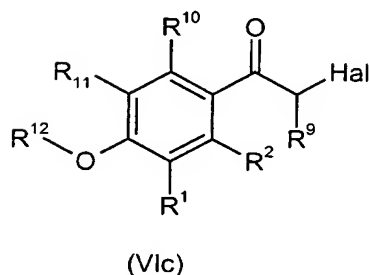
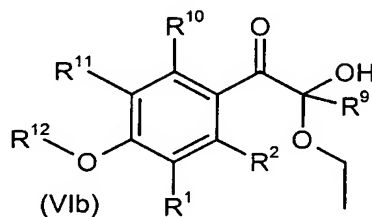
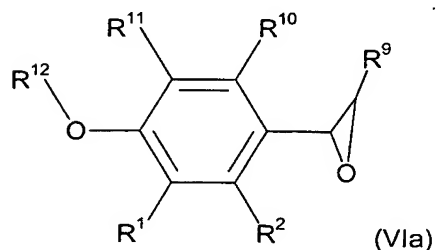
$k$ ,  $l$ ,  $R^{27}$  und  $R^{28}$  die in oben angegebene Bedeutung aufweisen,

15 umgesetzt und das Produkt der Formel (V)

(V)



worin  $n$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit einer Verbindung der Formel (VIa) bis (VIc)



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  bis  $R^{12}$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen, umgesetzt wird.

- 10 Als Alkylgruppen sowie Alkylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind, werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 – 6, besonders bevorzugt 1-4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend
- 15 genannten Bezeichnungen Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl, die Bezeichnung Butyl n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl, die Bezeichnung Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl etc.

In den vorstehend genannten Alkylgruppen können gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkylgruppen durch die Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein. Bevorzugt sind die Substituenten Fluor oder Chlor. Besonders bevorzugt ist der Substituent Chlor. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkylgruppe ersetzt sein.

Ebenso können in den vorstehend genannten Alkylgruppen, soweit nicht anders beschrieben, gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome beispielsweise durch einen gegebenenfalls substituierten Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OH, NO<sub>2</sub>, CN, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, , vorzugsweise -O-Methyl oder -O-Ethyl, O-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, vorzugsweise O-Phenyl, O-Heteroaryl, vorzugsweise O-Thienyl, O-Thiazolyl, O-Imidazolyl, O-Pyridyl, O-Pyrimidyl oder O-Pyrazinyl, gesättigtes oder ungesättigtes O-Heterocycloalkyl, vorzugsweise O-Pyrazolyl, O-Pyrrolidinyl, O-Piperidinyl, O-Piperazinyl oder O-Tetrahydro-oxazinyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, vorzugsweise Phenyl, Heteroaryl, vorzugsweise Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, gesättigtes oder ungesättigtes Heterocycloalkyl, vorzugsweise Pyrazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Tetrahydro-oxazinyl, einen Aminrest, vorzugsweise Methylamin, Benzylamin, Phenylamin oder Heteroarylamin, gesättigte oder ungesättigte bicyclische Ringsysteme, vorzugsweise Benzimidazolyl und C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclohexyl oder Cyclopropyl, ersetzt sein.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 18

Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 6 oder 10

Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt Phenyl, das, soweit nicht anders

beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten

Substituenten tragen kann: OH, NO<sub>2</sub>, CN, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, Halogen,

beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor oder Chlor,

insbesondere bevorzugt Fluor, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, bevorzugt C<sub>1</sub>-

C<sub>3</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, vorzugsweise -O-

Methyl oder -O-Ethyl, -COOH oder -CONH<sub>2</sub>.

Als Heteroaryl-Reste werden 5-10-gliedrige mono- oder bicyclische Heteroarylringe in denen bis zu drei C-Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ersetzt sein können werden beispielsweise Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Tetrazol, Pyridin,

Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Triazin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiadiazol, Oxadiazol genannt, wobei jeder der vorstehend genannten Heterocyclen gegebenenfalls ferner an einen Benzolring anneliert sein kann, vorzugsweise benzimidazol, und wobei diese Heterocyclen ,soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen können: OH, NO<sub>2</sub>, CN, -NH<sub>2</sub>, Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, vorzugsweise -O-Methyl oder -O-Ethyl, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -SO-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl.

Als Cycloalkylreste werden gesättigte oder ungesättigte Cycloalkylreste mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, wobei jeder der vorstehend genannten Cycloalkylreste gegebenenfalls ferner einen oder mehrere Substituenten tragen oder an einen Benzolring anneliert sein kann.

Als Heterocycloalkylreste werden, soweit in den Definitionen nicht anders beschrieben, 5-, 6- oder 7-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte Heterocyclen, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, beispielsweise Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon,  $\gamma$ -Butyrolacton,  $\alpha$ -Pyran,  $\gamma$ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazolin, Imidazolidin, Tetrazol, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Diazepan, Oxazin, Tetrahydro-oxaziny, Isothiazol, Pyrazolidin genannt, vorzugsweise Pyrazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Tetrahydro-oxaziny, genannt, wobei der Heterocyclen gegebenenfalls substituiert sein kann.

Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Chlor oder Fluor, insbesondere bevorzugt Fluor bezeichnet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren, Diastereomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der

entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren, beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, oder organische Säuren, wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- Ameisen-, Äpfel-, Benzoe-, Benzolsulfon-, Camphersulfon-, Essig-, Ethansulfon-, Glutam-, Malein-, Mandel-, Milch-, Phosphor-, Salpeter-, Schwefel-, Succin-, *para*-Toluolsulfon-, Trifluoressig-, Wein-, Zitronen- oder Methansulfonsäure vorliegen.

Der Substituent  $R^1$  kann ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend

Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor, CN, NO<sub>2</sub>, und -NHCXNH<sub>2</sub>, vorzugsweise NHCONH<sub>2</sub> oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem -COR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>13</sup>, -OR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH, NR<sup>13</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, -NR<sup>16</sup>CX-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>CX-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>SO<sub>m</sub>R<sup>21</sup>, -SO<sub>p</sub>NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, vorzugsweise -SO<sub>2</sub>NHR<sup>23</sup>, und -SO<sub>q</sub>R<sup>2</sup>,

Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R<sup>1</sup> -NR<sup>20</sup>SO<sub>m</sub>R<sup>21</sup>, vorzugsweise -NH<sub>2</sub>SO<sub>m</sub>R<sup>21</sup>.

Der Substituent  $R^2$  kann ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor, CN, NO<sub>2</sub>, und -NHCXNH<sub>2</sub>, vorzugsweise NHCONH<sub>2</sub> oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem -COR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>13</sup>, -OR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH, NR<sup>13</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, -NR<sup>16</sup>CX-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>CX-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>SO<sub>m</sub>R<sup>21</sup>, -SO<sub>p</sub>NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, vorzugsweise -SO<sub>2</sub>NHR<sup>23</sup> und -SO<sub>q</sub>R<sup>23</sup>. Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R<sup>2</sup>

Wasserstoff oder Fluor.

Die Substituenten  $R^{10}$  und  $R^{11}$  können gleich oder verschieden sein und ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise

Fluor oder Chlor, CN, NO<sub>2</sub>, und -NHCXNH<sub>2</sub>, vorzugsweise NHCONH<sub>2</sub> oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem -COR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>13</sup>, -OR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH, NR<sup>13</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, -NR<sup>16</sup>CX-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>CX-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>SO<sub>m</sub>R<sup>21</sup>, -SO<sub>p</sub>NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> vorzugsweise -SO<sub>2</sub>NHR<sup>23</sup> und -SO<sub>q</sub>R<sup>2</sup>. Insbesondere bevorzugt bedeuteten die Substituenten  $R^{10}$

und  $R^{11}$  Wasserstoff.

Die Variable m, p und q können 0,1 oder 2, vorzugsweise 2 bedeuten

Die Variable n kann 0, 1, 2 oder 3, vorzugsweise 2 bedeuten.

- 5 Der Substituent  $R^3$  kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl, Heterocyclyl und  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, -CX-  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, -CX- $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, bedeuten.

Bevorzugt bedeutet der Substituent  $R^3$  Wasserstoff.

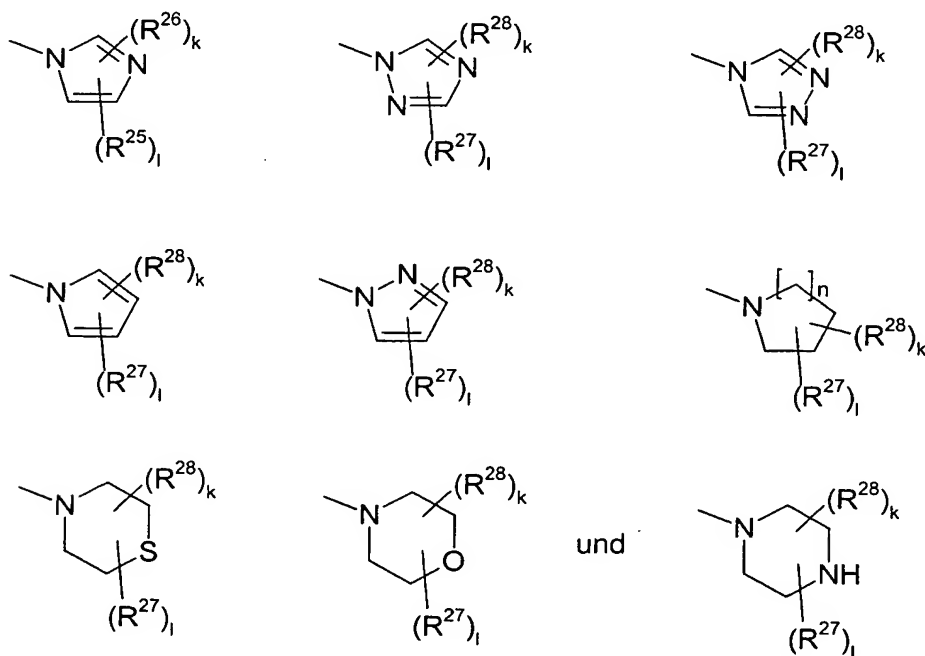
- 10 Die Substituenten  $R^4$  und  $R^5$  können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, Halogen oder gegebenenfalls substituiertes  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, bevorzugt Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, besonders bevorzugt Wasserstoff oder Methyl sein,

oder

$R^4$  und  $R^5$  können gemeinsam eine  $C_3$ - $C_8$ -Alkylbrücke, vorzugsweise eine

- 15 Cyclohexyl-, Cyclopentyl- oder Cyclopropyl- Brücke, bilden.

Der Substituent  $R^6$  kann ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den allgemeinen Formeln

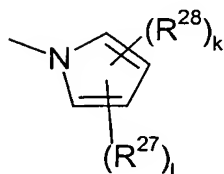
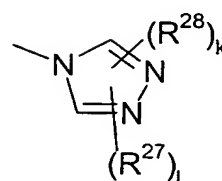
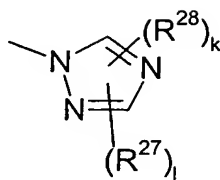
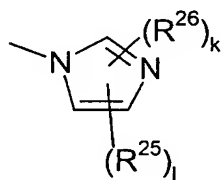


20

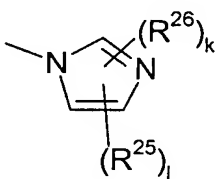
wobei

die Variablen l und k unabhängig voneinander 1, 2 oder 3, vorzugsweise 1, bedeuten.

Besonders bevorzugt bedeutet  $R^6$



Insbesondere bevorzugt bedeutet  $R^6$



5

Die Substituenten  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  können gleich oder verschieden sein und ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, OH, Halogen, CN und  $\text{NO}_2$ ,  
oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{18}$ -Aryl, vorzugsweise Phenyl, Heteroaryl, vorzugsweise Pyridyl, Heterocyclyl,  $-\text{CX}-\text{R}^{17}$ ,  $-\text{OR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$ ,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ -Cycloalkyl,  $-\text{NR}^{20}\text{SO}_m\text{R}^{21}$ ,  $-\text{SO}_p\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ ,  $-\text{SO}_q\text{R}^{24}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{CX}-\text{R}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{CXOR}^{17}$ , wobei  $R^{25}$  und  $R^{26}$  nicht gleichzeitig

Wasserstoff bedeuten können,

Der Substituent  $R^8$  kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{18}$ -Aryl,  $-\text{SO}_q$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $-\text{SO}_q$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}_{14}$ -Aryl,  $-\text{CX}-\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $-\text{CX}-\text{C}_6$ - $\text{C}_{14}$ -Aryl,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -Aryl, Heterocyclyl und  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$  bedeuten.

Der Substituent  $R^9$  kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{14}$ -Aryl, Heteroaryl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -Cycloalkyl und Heterocycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff bedeuten.



Der Substituent  $R^{12}$  kann Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Benzyl,  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl und  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl,  $CX$ - $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl und  $CX$ - $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, vorzugsweise Wasserstoff, bedeuten.

5

Die Substituenten  $R^7$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  und  $R^{24}$  können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, Heterocyclyl und  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, bedeuten.

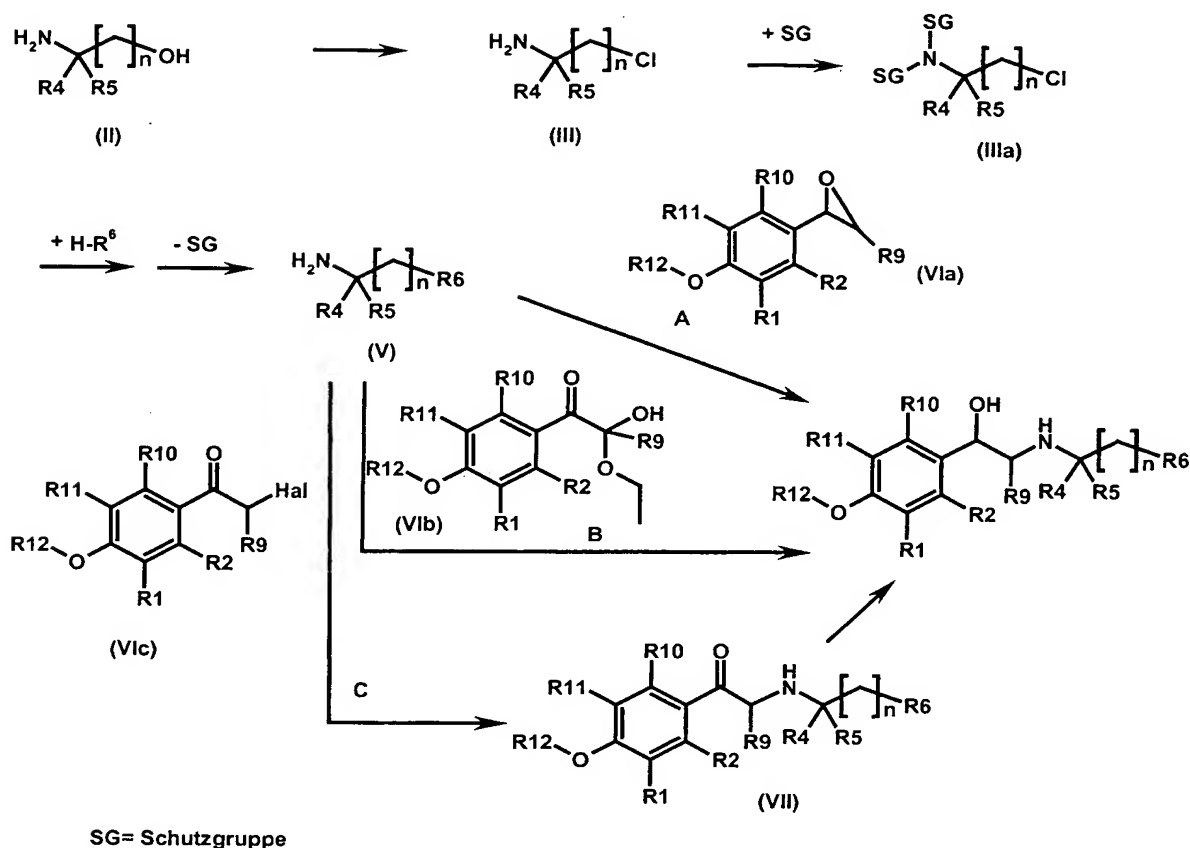
10 Besonders bevorzugt bedeutet der Substituent  $R^{20}$  Methyl, Ethyl oder Isopropyl.

Die Substituenten  $R^{14}$ ,  $R^{19}$  und  $R^{29}$  können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Difluormethyl,  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocyclyl,  $-CXNR_{13}R_{15}$ ,  
15 Besonders bevorzugt bedeutet der Substituent  $R^{14}$  Methyl oder Difluormethyl.

Der Substituent  $R^{17}$  kann ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl,  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl und  
20  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl bedeuten.

Der Substituent  $R^{21}$  kann Wasserstoff oder OH, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $N(C_1-C_{10}\text{-Alkyl})_2$ ,  $N(C_3-C_8\text{-Cycloalkyl})$ ,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, Heterocyclyl,  
25 Heteroaryl und  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl bedeuten.  
X kann O, S oder  $NR^{29}$ , bevorzugt O bedeuten.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nach den im folgenden beschriebenen Syntheseverfahren erfolgen, wobei die Formeln (I) bis (IV) und die  
30 Substituenten der allgemeinen Formeln  $R^1$  bis  $R^{12}$  die zuvor genannten Bedeutungen haben. Diese Verfahren sind als Erläuterung der Erfindung zu verstehen ohne selbige auf deren Gegenstand zu beschränken.



### 5 Synthese des 3-Chloro-propylamin-hydrochlorids (Verbindung III):

Eine Verbindung der Formel (II) wird mittels eines Chlorierungsmittels in eine Verbindung der Formel (III) überführt.

Verbindung (II) kann nach literaturbekannten Vorschriften, beispielsweise DE 2200108 (Pander, Hans J. 3-Amino-3-methyl-1-butanol, Ger. Offen. (1973), 6 pp.), hergestellt werden.

Etwa 0,5 mol der Verbindung (II) werden in etwa 100 bis 300 ml eines Lösungsmittels gelöst oder suspendiert, vorzugsweise in Methylenchlorid/Dimethylformamid (50:1), Pyridin, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan. Der Mischung wird bei etwa -3 bis 5 °C, vorzugsweise bei 0 °C unter Rühren 0,4 bis 0,9 mol, vorzugsweise 0,6 mol eines Chlorierungsmittel, bevorzugt Thionylchlorid, N-Chlorsuccinimid, para-Toluosulfonsäurechlorid, Methansulfonsäurechlorid/Lithiumchlorid oder, Zink(II)chlorid/ Triphenylphosphin/ Diethyldiazodicarboxylat besonders bevorzugt Thionylchlorid, getropft. Das

Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand beispielsweise mit Acetonitril gewaschen und getrocknet.

#### Synthese des Dichlorbenzylidenamin der Verbindung (III):

5 Aus etwa 80-90, vorzugsweise 84,0 mmol 3-Chloro-1,1-dimethylpropylaminhydrochlorid wird nach bekannten Methoden die Base freigesetzt. Die freie Base wird in etwa 50 mL eines Lösungsmittels, vorzugsweise Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Methylenchlorid gelöst  
10 und bei Raumtemperatur unter Rühren mit etwa 60 bis 100 mmol, vorzugsweise 80,0 mmol 2,6-Dichlorbenzaldehyd versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 bis 20 h, vorzugsweise 15 h bei Raumtemperatur gerührt, erneut getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wird das entsprechende Dichlorbenzylidenamin der Verbindung (III) erhalten.

#### Synthese des Dichlorbenzylidenamins der Verbindung (V):

Zu einer Lösung von 25 bis 40 mmol, vorzugsweise 33,0 mmol, einer der Verbindungen (IVa) bis (IVi) in etwa 25 bis 100 ml, vorzugsweise 50 mL eines  
20 Lösungsmittels, beispielsweise Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidin, vorzugsweise 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon werden bei 5 bis 15 °C, vorzugsweise etwa 10°C unter Rühren 30 bis 45 mmol, vorzugsweise 39,0 mmol einer Base, beispielsweise Natriumhydrid gegeben. Nach vollendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur  
25 gerührt und anschließend 35 bis 45 mmol, vorzugsweise 39,0 mmol des Dichlorbenzylidenamins der Verbindung (III), gelöst in einem Lösungsmittel, vorzugsweise etwa 50 mL 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon, sowie 2 bis 4 mmol, vorzugsweise etwa 3,3 mmol Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa 5 bis 20 Stunden , vorzugsweise 18 h bei  
30 Raumtemperatur gerührt, etwa 4h bei 80° gerührt und darauf in etwa 200 mL Eiswasser / Ethylacetat (1:1) gegossen. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mit Salzsäure versetzt und etwa 1 h bei etwa 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf etwa  
35 0°C gekühlt, mit Essigester versetzt und der pH-Wert beispielsweise mit Natronlauge

auf 10 eingestellt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird beispielsweise chromatographisch gereinigt. Dabei werden etwa 430 mmol der Verbindung (V) erhalten.

#### Synthese der Verbindung (I):

Aus etwa 3 mmol der Verbindung (V) wird nach bekannten Methoden die Base freigesetzt. Die freie Base wird in Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit etwa 2,6 mmol einer Verbindung der Formel (VI a –c) und etwa 2,6 mmol Ytterbium(III)trifluormethansulfonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird etwa 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase beispielsweise mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird beispielsweise chromatographisch gereinigt.

Zu einer Lösung von etwa 0,3 mmol des gereinigten Rückstands in beispielsweise etwa 10 mL Tetrahydrofuran / Toluol (1:1) werden etwa 0,1 mmol Platin(IV)oxid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird in einem Autoklaven unter einem Wasserstoffdruck von etwa 10 psi bei Raumtemperatur etwa 5 bis 20 h, vorzugsweise 16 h geschüttelt. Das Platin(IV)oxid wird abfiltriert und das Filtrat am vom Lösungsmittel befreit. Dabei wird die Verbindung I erhalten.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Analogie zu nachfolgenden Synthesebeispielen synthetisiert werden. Diese Beispiele sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweise zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf dessen Gegenstand zu beschränken.

#### Beispiel 1

a) Synthese des 3-Chloro-1,1-dimethylpropylamin-hydrochlorids:

Zu einer Lösung von 53,0 g (514 mmol) 3-Amino-3-methyl-butanol in 255 mL Methylenchlorid / Dimethylformamid (50:1) wurden bei 0°C unter heftigen Rühren

langsam 48,7 mL (668 mmol) Thionylchlorid getropft. Nach vollendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluß gekocht und anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand unter Rühren mit 50 mL Acetonitril versetzt. Der Feststoff wurde abfiltriert und 18 h bei 45°C getrocknet. Dabei wurden 67,9 g (430 mmol, 84 %) 3-Chloro-1,1-dimethylpropylamin-hydrochlorid als farbloser Feststoff erhalten.

MS: (M+H)=122/124 (Cl)

b) Synthese des (3-Chloro-1,1-dimethylpropyl)-(2,6-dichlorobenzyliden)-amins:

13,3 g (84,0 mmol) 3-Chloro-1,1-dimethylpropylamin-hydrochlorid wurden bei 0°C unter heftigen Rühren in 84,0 mL Natronlauge (1 M) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0°C gerührt und darauf mit 50 mL

Methylenchlorid versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 35 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 14,2 g (81,0 mmol) 2,6-Dichlorbenzaldehyd versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt, erneut mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Dabei wurden 22,3 g (80,0 mmol, 99 %) (3-Chloro-1,1-dimethylpropyl)-(2,6-dichlorobenzyliden)-amin als gelbliches Öl erhalten.

MS: (M+H)=278/280/282 (Cl<sub>3</sub>)

c) Synthese des 1,1-Dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamins:

Zu einer Lösung von 4,80 g (33,0 mmol) 4-Phenylimidazol in 50 mL 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon wurden bei 10°C unter heftigen Rühren langsam 1,60 g (50% in Öl, 39,0 mmol) Natriumhydrid gegeben. Nach vollendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 10,9 g (39,0 mmol) (3-Chloro-1,1-dimethylpropyl)-(2,6-dichlorobenzyliden)-amin gelöst in 50 mL 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon, sowie 1,20 g (3,33 mmol) Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt, 4h bei 80° gerührt und darauf in 200 mL Eiswasser / Ethylacetat (1:1) gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase

dreimal mit je 50 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde mit 11 mL Salzsäure (3,5 M) versetzt und 1 h bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt, mit 50 ml Essigester versetzt und der pH-Wert mit Natronlauge (1M) auf 10 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 50 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)] gereinigt. Dabei wurden 67,9 g (430 mmol, 83 %) 3-Chloro-1,1-dimethylpropylaminhydrochlorid als farbloser Feststoff erhalten.

MS: (M+H)=230

R<sub>f</sub>: 0,30 [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)]

d) Synthese des (R)-1-(4-Benzoyloxy-3-nitrophenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-ethanols:

0,90 g (3,1 mmol) 3-Chloro-1,1-dimethylpropylamin-hydrochlorid wurden bei 0°C unter heftigen Rühren in 10 mL Natronlauge (1 M) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0°C gerührt und darauf mit 20 mL Methylenchlorid versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 20 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 5,0 mL Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur unter heftigen Rühren mit 0,70 g (2,6 mmol) (R)-2-(4-Benzoyloxy-3-nitrophenyl)-oxiran und 0,20 g (0,26 mmol) Ytterbium(III)trifluormethansulfonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 30 mL Wasser / Methylenchlorid (1:1) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 20 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)] gereinigt. Dabei wurden 0,40 g (0,86 mmol, 33 %) (R)-1-(4-Benzoyloxy-3-nitrophenyl)-

2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-ethanol als gelblicher Feststoff erhalten.

MS: (M+H)=501, (M-H)=499

5 R<sub>f</sub>: 0,27 [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)]

e) Synthese von (R)-1-(3-Amino-4-benzyloxyphenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-ethanols:

10 Zu einer Lösung von 0,15 g (0,28 mmol) (R)-1-(4-Benzyloxy-3-nitrophenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-ethanol in 10 mL Tetrahydrofuran / Toluol (1:1) wurden 0,025 g (0,11 mmol) Platin(IV)oxid gegeben. Das  
Reaktionsgemisch wurden in einem Autoklaven unter einem Wasserstoffdruck von 10 psi bei Raumtemperatur 16 h geschüttelt. Der Wasserstoffdruck wurde  
15 abgelassen, das Platin(IV)oxid abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Dabei wurden 0,14 g (0,28 mmol, 99 %) (R)-1-(3-Amino-4-benzyloxyphenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-ethanol als braunes Öl erhalten.

MS: (M+H)=471, (M-H)=469

R<sub>f</sub>: 0,26 [Essigester / Methanol / Ammoniak (90:10:1)]

20

f) Synthese von (R)-N-(2-Benzyloxy-5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxyethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid:

25 Zu einer Lösung von 0,20 g (41 mmol) (R)-1-(3-Amino-4-benzyloxyphenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-ethanol in 5 mL Pyridin wurden bei 0°C unter heftigen Rühren langsam 0,10 mL (41 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid gegeben. Nach vollendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 4 h bei 0°C gerührt und anschließend in 40 mL Eiswasser / Ethylacetat (1:1) gegossen. Die Phasen  
30 wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Dabei wurden 0,14 g (0,28 mmol, 99 %) (R)-N-(2-Benzyloxy-5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxyethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid als weißer Feststoff erhalten.

MS: (M+H)=611, (M-H)=609

R<sub>f</sub>: 0,36 [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)]

g) Synthese von (R)-N-(5-{2-[1,1-Dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxyethyl}-2-hydroxy-phenyl)-benzolsulfonamid:

Zu einer Lösung von 0,30 g (0,41 mmol) (R)-N-(2-Benzoyloxy-5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxyethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid in 15 mL Ethanol wurden 0,10 g Palladium (5 % auf Aktivkohle) gegeben. Das

Reaktionsgemisch wurde in einem Autoklaven unter einem Wasserstoffdruck von 20 psi bei Raumtemperatur 3 h geschüttelt. Der Wasserstoffdruck wurde abgelassen, das Palladium abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)] gereinigt. Dabei wurden 0,20 g (0,31 mmol, 75 %) (R)-N-(5-{2-[1,1-Dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxyethyl}-2-hydroxy-phenyl)-benzolsulfonamid als farbloser Feststoff erhalten.

MS: (M+H)=521, (M-H)=519

R<sub>f</sub>: 0,33 [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)]

#### Beispiel 5

a) Enantiomerenreine Synthese von (R)-1-(4-Benzoyloxy-3-nitrophenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-ethanol:

0,90 g (3,1 mmol) 3-Chloro-1,1-dimethylpropylamin-hydrochlorid wurden bei 0°C unter heftigen Rühren in 10 mL Natronlauge (1 M) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0°C gerührt und darauf mit 20 mL Methylenchlorid versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 20 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in 5,0 mL Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 0,70 g (2,6 mmol) (R)-2-(4-Benzoyloxy-3-nitrophenyl)-oxiran und 0,20 g (0,26 mmol) Ytterbium(III)trifluormethansulfonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 30 mL Wasser / Methylenchlorid (1:1) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 20 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über




Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)] gereinigt. Dabei wurden 0,40 g (0,86 mmol, 33 %) (R)-1-(4-Benzoyloxy-3-nitrophenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-ethanol als gelblicher Feststoff erhalten.

MS: (M+H)=501, (M-H)=499

R<sub>f</sub>: 0,27 [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)]

- 10 b) Enantiomerenreine Synthese von (R)-1-(3-Amino-4-benzyloxyphenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-ethanol:

 Zu einer Lösung von 0,15 g (0,28 mmol) (R)-1-(4-Benzoyloxy-3-nitrophenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-ethanol in 10 mL Tetrahydrofuran / Toluol (1:1) wurden 0,025 g (0,11 mmol) Platin(IV)oxid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in einem Autoklaven unter einem Wasserstoffdruck von 10 psi bei Raumtemperatur 16 h geschüttelt. Der Wasserstoffdruck wurde abgelassen, das Platin(IV)oxid abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Dabei wurden 0,14 g (0,28 mmol, 99 %) (R)-1-(3-Amino-4-benzyloxyphenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-ethanol als braunes Öl erhalten.

MS: (M+H)=471, (M-H)=469

 R<sub>f</sub>: 0,26 [Essigester / Methanol / Ammoniak (90:10:1)]

- 25 c) (R)-N-(2-Benzoyloxy-5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxyethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid :

Zu einer Lösung von 0,20 g (41 mmol) (R)-1-(3-Amino-4-benzyloxyphenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-ethanol in 5 mL Pyridin wurden bei 0°C unter heftigen Rühren langsam 0,10 mL (41 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid gegeben. Nach vollendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 4 h bei 0°C gerührt und anschließend in 40 mL Eiswasser / Ethylacetat (1:1) gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 20 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Dabei wurden 0,14 g

(0,28 mmol, 99 %) (R)-N-(2-Benzoyloxy-5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxyethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid als weißer Feststoff erhalten.

MS: (M+H)=611, (M-H)=609

5 R<sub>f</sub>: 0,36 [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)]

d) Enantiomerenreine Synthese von

(R)-N-(5-{2-[1,1-Dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxyethyl}-2-hydroxy-phenyl)-benzolsulfonamid:

10 Zu einer Lösung von 0,30 g (0,41 mmol) (R)-N-(2-Benzoyloxy-5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxyethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid in 15 mL Ethanol wurden 0,10 g Palladium (5 % auf Aktivkohle) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in einem Autoklaven unter einem Wasserstoffdruck von 20 psi bei Raumtemperatur 3 h geschüttelt. Der Wasserstoffdruck wurde abgelassen, das Palladium abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)] gereinigt. Dabei wurden 0,20 g (0,31 mmol, 75 %) (R)-1-(4-Benzoyloxy-3-nitrophenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenylimidazol-1-yl)-propylamino]-ethanol als farbloser Feststoff erhalten.

20 MS: (M+H)=521, (M-H)=519

R<sub>f</sub>: 0,33 [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)]

e) Synthese von (R)-1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-sulfonsäure(5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-amid

25 Zu einer Lösung von 0,20 g (0,41 mmol) (R)-1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-sulfonsäure (2-benzoyloxy-5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-amid in 20 mL Ethanol wurden 0,10 g Palladium (5 % auf Aktivkohle) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurden in einem Autoklaven unter einem Wasserstoffdruck von 20 psi bei Raumtemperatur 6 h geschüttelt. Der Wasserstoffdruck wurde abgelassen, das Palladium abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)] gereinigt. Dabei wurden 0,20 g (0,31 mmol, 75 %) (R)-1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-

sulfonsäure(5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-amid als farbloser Feststoff erhalten.

MS: (M+H)=576, (M-H)=574

5 R<sub>f</sub>: 0,32 [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)]

### Beispiel 12

10 a) Racemische Synthese von N-(2-Benzoyloxy-5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)methansulfonamid

21,1 g (33,0 mmol) N-[2-Benzoyloxy-5-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-phenyl]-methansulfonamid und 7,00 g (30,0 mmol) 1,1-Dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamin in 150 mL Ethanol wurden 18h unter Rückfluß erhitzt. Das  
15 Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt und darauf mit 3 g (77,0 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es wurde weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit Eisessig versetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 300 mL Essigester / Wasser (1:2) gelöst. Die wäßrige  
20 Phase wurde mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und von der organischen Phase getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit 200 mL Wasser und einmal mit 200 mL gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 70 ml warmen Ethanol gelöst, mit 5,4 g Oxalsäure versetzt und das  
25 entstandene Oxalat aus Ethanol umkristallisiert. Dabei wurden 16,0 g (22,0 mmol, 73 %) N-(2-Benzoyloxy-5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)methansulfonamid als Oxalat erhalten.

Smp.: 183-184°C

30 b) Racemische Synthese von N-(5-{2-[1,1-Dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)methansulfonamid

Aus 16,0 g Oxalat von N-(2-Benzoyloxy-5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)methanesulfonamid wurde nach bekannten  
35 Methoden die Base freigesetzt.

Zu einer Lösung der freien Base in 150 mL Methanol wurden 1,5 g Palladium (5 % auf Aktivkohle) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurden in einem Autoklaven unter

einem Wasserstoffdruck von 20 psi bei Raumtemperatur 6 h geschüttelt. Der Wasserstoffdruck wurde abgelassen, das Palladium abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Dabei wurden 3,9 g (93 %) N-(5-{2-[1,1-Dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)methansulfonamid als farbloser Feststoff erhalten.  
Smp.: 133-136°C

#### 10 Beispiel 27

a) Racemische Synthese von N-(2-Benzoyloxy-5-{1-hydroxy-2-[3-(4-iodimidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-ethyl}-phenyl)-phenylsulfonamid:

15 2,1 g (7,7 mmol) 3-(4-Iodimidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamin und 3,4 g (7,7 mmol) N-[2-Benzoyloxy-5-(2-ethoxy-1,2-dihydroxy-ethyl)-phenyl]-phenylsulfonamid in 25 mL Ethanol wurden 18h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt und darauf mit 0,3 g (7,7 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es wurde weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit Eisessig versetzt. Das Lösungsmittel  
20 wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 300 mL Essigester / Wasser (1:2) gelöst. Die wäßrige Phase wurde mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und von der organischen Phase getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit 100 mL Wasser und einmal mit 100 mL gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom  
25 Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)] gereinigt. Dabei wurden 3,5 g (5,0 mmol, 69 %) N-(2-Benzoyloxy-5-{1-hydroxy-2-[3-(4-iodo-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-ethyl}-phenyl)-phenylsulfonamid als gelblicher Feststoff erhalten.

30 MS: (M+H)=661, (M-H)=659

Rf: 0,51 [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90:10:1)]

b) Racemische Synthese von N-(2-Benzoyloxy-5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-phenylsulfonamid:

0,500 g (0,757 mmol) N-(2-Benzoyloxy-5-{1-hydroxy-2-[3-(4-iodo-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-ethyl}-phenyl)-phenylsulfonamid, 0,211 g (1,51 mmol) 4-Fluor-phenylboronsäure, 0,012 g (0,010 mmol) Tetrakis(triphenylphosphino)palladium, 0,010 g (0,010 mmol) Tetrabutylammoniumbromid in 20 mL gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung / Toluol (1:1) wurden 3 d unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit 100 mL Toluol Wasser (1:1) versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase dreimal mit 50 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Methylenchlorid / Methanol (90:10)] gereinigt. Dabei wurden 0,420 g (0,668 mmol, 88 %) N-(2-Benzoyloxy-5-{2-[1,1-dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxyethyl}-phenyl)-phenylsulfonamid als farbloses Öl erhalten.

MS: (M+H)=629, (M-H)=627

R<sub>f</sub>: 0,36 [Methylenchlorid / Methanol (90:10)]

#### Beispiel 25

a) Racemische Synthese von 1-(4-Benzoyloxy-2-fluoro-phenyl)-2-[3-(4,5-diphenyl-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-ethanol:

12,2 g (40,0 mmol) 1-(4-Benzoyloxy-2-fluoro-phenyl)-2-ethoxy-2-hydroxy-ethanon und 9,2 g (30,0 mmol) 3-(4,5-Diphenyl-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamin in 200 mL Ethanol wurden 18h unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt und darauf mit 3 g (77,0 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es wurde weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit Eisessig versetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 300 mL Essigester / Wasser (1:2) gelöst. Die wäßrige Phase wurde mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und von der organischen Phase getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit 200 mL Wasser und einmal mit 200 mL gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 70 ml warmen Ethanol gelöst, mit 3,5 g Fumarsäure versetzt und das entstandene Fumarat aus Ethanol umkristallisiert.

Dabei wurden 11,0 g (20,0 mmol, 50 %) 1-(4-Benzoyloxy-2-fluoro-phenyl)-2-[3-(4,5-diphenyl-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-ethanol als Fumarat erhalten.

Smp.: 182-183°C

5

b) Racemische Synthese von 4-{2-[3-(4,5-Diphenyl-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-fluoro-phenol:

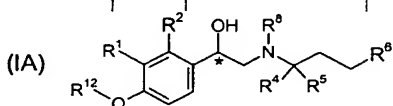
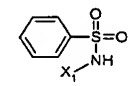


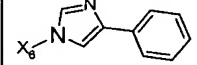
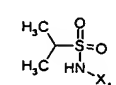


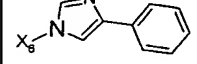
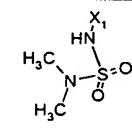


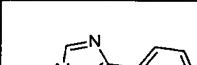
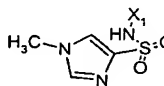


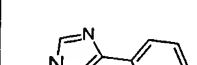
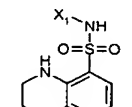


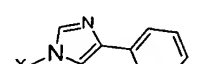
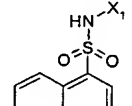


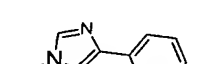
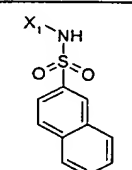


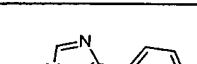
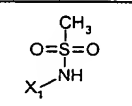
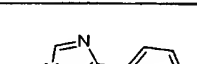
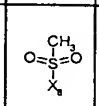
10 Aus 7,0 g Fumarat von 1-(4-Benzoyloxy-2-fluoro-phenyl)-2-[3-(4,5-diphenyl-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-ethanol wurde nach bekannten Methoden die Base freigesetzt. Zu einer Lösung der freien Base in 100 mL Methanol wurden 1,0 g  
15 Palladium (5 % auf Aktivkohle) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurden in einem Autoklaven unter einem Wasserstoffdruck von 20 psi bei Raumtemperatur 6 h geschüttelt. Der Wasserstoffdruck wurde abgelassen, das Palladium abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Dabei wurden 3,9 g (93 %) 4-{2-[3-(4,5-Diphenyl-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-fluoro-phenol als farbloser Feststoff erhalten.

20

Smp.: 163-165°C

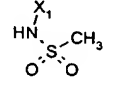
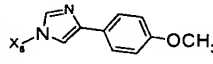

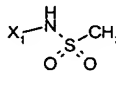
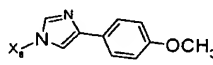
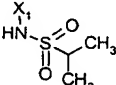
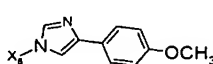

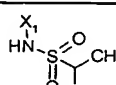
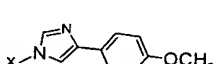
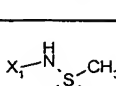

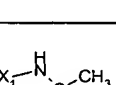
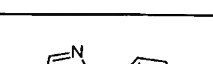
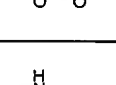
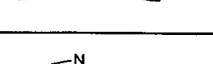
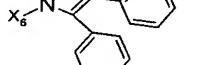
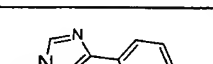
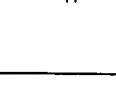
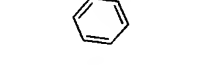

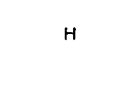
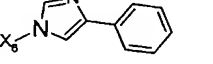
Analog zu vorstehend beschriebener Vorgehensweise werden u.a. die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel (IA) erhalten.

25 Die in Tabelle 1 verwendeten Abkürzungen  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_8$  und  $X_{12}$  stehen jeweils für eine Verknüpfung mit einer Position in der unter Tabelle 1 aufgeführten allgemeinen Formel anstelle der entsprechenden Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  und  $R^{12}$ .

Tabelle 1.								
	(IA) 							
Beispiel	R1	R2	R4	R5	R6	R8	R12	Stereo- chemie *
1		H				H	H	R
2		H				H	H	R
3		H				H	H	R
4		H				H	H	R
5		H				H	H	R
6		H				H	H	R
7		H				H	H	R
8		H	H	H			H	R

Fortsetzung Tabelle 1								
Beispiel	R1	R2	R4	R5	R6	R8	R12	Stereo- chemie
9		H	H	H		H	H	R
10		H	H	H		H	H	R
11		H	H	$X_5$ $CH_3$		H	H	R
12		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C \cdot X_5$		H	H	rac
13		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C \cdot X_5$		H	H	R
14		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C \cdot X_5$		H	$X_{12}$ 	R
15		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C \cdot X_5$		H	H	R
16	$X_1 \cdot NO_2$	H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C \cdot X_5$		H	$X_{12}$ 	R
17	$X_1 \cdot NH_2$	H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C \cdot X_5$		H	$X_{12}$ 	R



Fortsetzung Tabelle 1								
Beispiel	R1	R2	R4	R5	R6	R8	R12	Stereo- chemie
18		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C - X_5$		H		R
19		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C - X_5$		H	H	R
20		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C - X_5$		H		S
21		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C - X_5$		H	H	S
22		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C - X_5$		H	H	S
23		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C - X_5$		H	H	S
24		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C - X_5$		H	H	rac
25	H	F	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C - X_5$		H	H	rac
26	H	F	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C - X_5$		H	H	rac
27		H	$H_3C - X_5$	$H_3C - X_5$		H		rac
28		H	$H_3C - X_5$	$H_3C - X_5$		H	H	rac

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die Wirkung von Beta-3- Agonisten, insbesondere von selektiven Beta-3-Agonisten eine Rolle spielen.

5

Zu solchen Erkrankungen gehören beispielsweise:

- Atherosklerose, Cholangitis, Gallenblasenerkrankung, chronische Zystitis, chronische Blasenentzündung; chronische Prostatitis, Zystospasmus, Depression, Duodenal Ulcus, Duodenitis, Dysmenorrhoe; erhöhter intraoculärer Druck und
- 10 Glaucom, Enteritis, Ösophagitis, Magengeschwür, Gastritis, Magen-Darm Störungen verursacht durch Kontraktion(en) der glatten Muskulatur, Magen-Darm Störungen incl. Magengeschwür; gastrointestinale Ulzerationen, gastrointestinale Geschwüre, Glaukom, Glukosurie, Hyperanakinésie, Hypercholesterinämie, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hyperlipämie, arterielle Hypertonie,
- 15 Hypertriglyceridämie, Insulin Resistenz, intestinale Ulzerationen oder Dünndarm Geschwüre (incl. Entzündliche Darmerkrankungen, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Proktitis = Mastdarmentzündung) Irritables Kolon und andere Erkrankungen mit erniedrigter Darmmotilität Depression, Schwermut, Melancholie, Pollakisurie, häufiger Harndrang, nervlich bedingte neurogene Entzündung, neurogene
- 20 Blasendysfunktion, neurogene Entzündung der Atemwege, neuropathische Blasendysfunktion, Nykturie, Nicht spezifizierte Diarrhoe, Dumping Syndrom, Fettsucht, Fettleibigkeit, Pankreatitis, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Magengeschwüre, Prostata Erkrankungen wie die benigne Prostatahyperplasie,
- 25 Prostata Vergrößerung, Spasmus, Krampf, Diabetes mellitus Typ 2, Reizblase oder Konkrement der ableitenden Harnwege.

Besonders geeignet sind die erfindungsgemäßen Beta-3-Agonisten zur Behandlung von Obesitas, Insulin Resistenz; Diabetes mellitus Typ 2; Harninkontenenz; Irritables Kolon und andere Erkrankungen mit erniedrigter Darmmotilität oder Depression, insbesondere zur Behandlung von Diabetes und Obesitas.

- 30 Die Aktivität der beta-3-Agonisten kann beispielsweise in einem Lipolysetest ermittelt werden. Die Testmethode kann wie im folgenden beschrieben durchgeführt werden:

Adipocyten wurden aus ex vivo Fettgewebe durch Modifizierung einer Methode nach Rodbell isoliert (Rodbell, M. Metabolism of isolated fat cells. I. Effects of hormones

on glucose metabolism and lipolysis. *J Biol Chem* 239: 375-380, 1964).

Herausgeschnittenes Fettgewebe wurde in kleine Stücke geschnitten und mit 1 mg/ml Collagenase in Krebs Ringer Puffer (KBR) enthaltend 6mM Glucose and 2% Albumin durch leichtes Schütteln über 30-40 min bei 37°C vermischt. Die Zellen wurden über ein Gaze filtriert, zweifach mit KRB gewaschen und jeweils 50-150g über 5 min zentrifugiert. 10µl der zentrifugierten Adipocyten wurden mit 90µl einer erfindungsgemäßen Verbindung (Agonisten) bei Konzentrationen zwischen  $10^{-15}$  bis  $10^{-4}$  M inkubiert. Die Agonisten wurden über 40 min bei 37°C inkubiert. Eine variierende Glycerolabgabe in das Medium zeigte eine aufgrund des zugesetzten Agonisten veränderte Fettzellenlipolyse an. Freigesetztes Glycerol wurde enzymatisch mit einem Kit von Sigma (Triglyceride (GPO Trinder) Reagent A; Cat. # 337-40A), wie im folgenden beschrieben, detektiert.

Glycerol wird von ATP über Glycerol Kinase phosphoryliert. Das resultierende Glycerol-1-phosphat wird durch Glycerolphosphat Oxidase zu Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffperoxid oxidiert. Dann entsteht durch die Peroxidase katalysierte Kupplung von Natrium- N-ethyl-N-(3-sulfopropyl)m-ansidin und 4-Aminoantipyrine ein Quinonimin Farbstoff. Der Farbstoff zeigt ein Absorptionsmaximum bei 540 nm. Die Absorption ist direkt proportional zur Glycerolkonzentration in den Proben.

Die neuen Verbindungen können zur Prävention, Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend genannten Erkrankungen, auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, die für dieselben Indikationen Verwendung finden, verwendet werden. Dazu gehören beispielsweise Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B.

Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. Gl 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin),

Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterol-resorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin.

Insbesondere ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. All Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika,  $\beta$ -Blocker, sowie anderen Modulatoren des adrenergen Systems oder Kombinationen daraus geeignet. Darüberhinaus sind Kombinationen mit Stimulatoren des adrenergen Systems über alpha 1 und alpha 2 sowie beta 1, beta 2 und beta 3 Rezeptoren besonders geeignet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, - insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion - Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,1 - 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 - 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Die genannten Dosen können, falls erforderlich, mehrmals täglich gegeben werden.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen.

Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

- 5 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder  
10 Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

- 15 Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

- 20 Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

- 25 Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

- Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker)  
30 Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und

Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder transdermal, insbesondere bevorzugt oral. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden. Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 - 1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5 - 500 mg pro Stunde.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über der Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

#### Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
35	Wirkstoff	100 mg

Milchzucker	140 mg
Maisstärke	240 mg
Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Magnesiumstearat	5 mg

---

---

500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	80 mg
	Milchzucker	55 mg
	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
		<hr/> <hr/> 400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullenlösung

Wirkstoff	50 mg
-----------	-------

Natriumchlorid	50 mg
----------------	-------

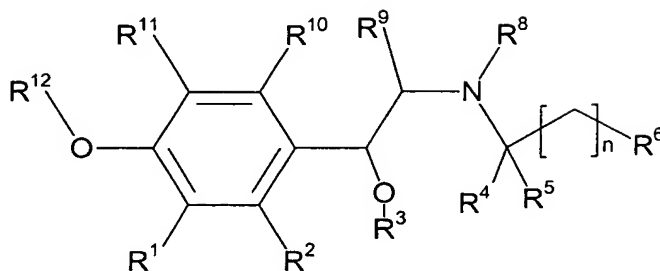
5 Aqua pro inj.	5 ml
-----------------	------

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 - 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen  
10 abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.



Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



5

worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  unabhängig voneinander ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, CN,  $\text{NO}_2$ , und  $-\text{NHCXNH}_2$  oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{COOR}^7$ ,  $-\text{CONR}^7\text{R}^{13}$ ,  $-\text{OR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-\text{NR}^{16}\text{CX-R}^{17}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{CX-OR}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{20}\text{SO}_m\text{R}^{21}$ ,  $-\text{SO}_p\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$  und  $-\text{SO}_q\text{R}^{24}$ .

15  $m$ ,  $p$ ,  $q$  0, 1 oder 2

$n$  0, 1, 2 oder 3

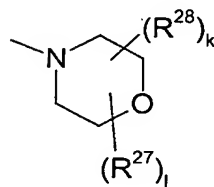
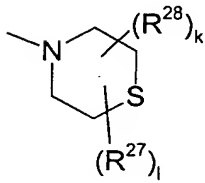
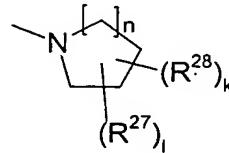
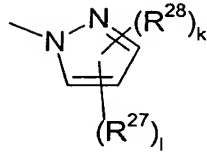
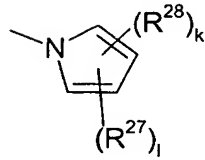
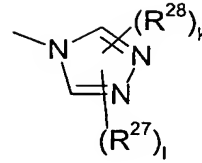
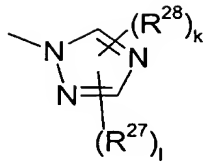
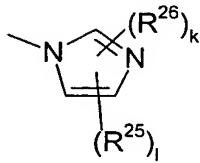
$R^3$  Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl und  $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-\text{CX- C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{CX-C}_6\text{-C}_{14}\text{-Aryl}$ ,

$R^4$ ,  $R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder gegebenenfalls substituiertes  $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ ,

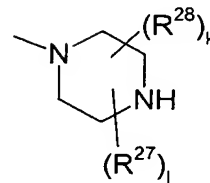
oder

25  $R^4$  und  $R^5$  gemeinsam eine  $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Alkylbrücke}$ ,

$R^6$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den allgemeinen Formeln



und



$l, k$  unabhängig voneinander 1, 2 oder 3,

- 5  $R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}$  unabhängig voneinander ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, OH, Halogen, CN und  $\text{NO}_2$ ,  
oder  
ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  
 $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_6\text{-C}_{18}\text{-Aryl}$ , Heteroaryl, Heterocyclyl,  $-\text{CX-R}^{17}$ ,  $-\text{OR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-}$   
10 Cycloalkyl,  $-\text{NR}^{20}\text{SO}_m\text{R}^{21}$ ,  $-\text{SO}_p\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ ,  $-\text{SO}_q\text{R}^{24}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{CX-R}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{18}\text{CXOR}^{17}$ ,  
wobei  $R^{25}$  und  $R^{26}$  nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten können,

$R^8$  Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  
gegebenenfalls substituiertem  $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_6\text{-C}_{18}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{SO}_q\text{-C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ ,

- 15  $-\text{SO}_q\text{-C}_6\text{-C}_{14}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{CX-C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{CX-C}_6\text{-C}_{14}\text{-Aryl}$ ,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl und  
 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$

$R^9$  Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  
gegebenenfalls substituiertem  $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_6\text{-C}_{14}\text{-Aryl}$ , Heteroaryl,  $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$   
20 und Heterocycloalkyl,

$R^{12}$  Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Benzyl,  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl und  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl,

$R^7, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, oder  
5 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem.  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, Heterocyclyl und  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl

$R^{14}, R^{19}, R^{29}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl,  $C_3$ -  
10  $C_8$ -Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocyclyl,  $-CXNR_{13}R_{15}$  und  $-CXR_7$

$R^{17}$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl und  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl

15  $R^{21}, R^{24}$  unabhängig Wasserstoff oder OH, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem  $N(C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl) $_2$ ,  $N(C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl),  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, Heterocyclyl, Heteroaryl und  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl

20 und

X O, S oder  $NR^{29}$ ,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer  
25 Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze

bedeuten.

30  
2) Verbindungen nach Anspruch 1,  
worin

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Halogen,

$m$ ,  $p$ ,  $q$  unabhängig voneinander 0, 1 oder 2

$n$  0, 1, 2 oder 3

5

$R^3$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl

$R^4$ ,  $R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl,

10  $R^8$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend Wasserstoff,  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl,  $-SO_q$ -  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl,  $-SO_q$ - $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, Phenyl und  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl

$R^9$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl

15  $R^{12}$  Wasserstoff oder Benzyl

$R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{18}$  unabhängig voneinander ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff,  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl und Phenyl

20  $R^{14}$ ,  $R^{19}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl,

und

$R^{17}$  gegebenenfalls substituiertes  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl oder  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl,

25 bedeuten.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  Wasserstoff

30

$m$ ,  $p$ ,  $q$  0, 1 oder 2

$n$  0, 1, 2 oder 3

$R^3$  Wasserstoff

$R^4, R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

$R^8$  Wasserstoff,  $-\text{SO}_q-\text{C}_6-\text{C}_{14}-\text{Aryl}$  oder  $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_5-\text{Alkyl}$

5

$R^9$  Wasserstoff

$R^{12}$  Wasserstoff oder Benzyl,

10  $R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{18}$  unabhängig voneinander ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff,  $\text{C}_1-\text{C}_{15}-\text{Alkyl}$  und Phenyl,

$R^{14}, R^{19}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $\text{C}_1-\text{C}_5-\text{Alkyl}$ ,

15 und

$R^{17}$   $\text{C}_1-\text{C}_5-\text{Alkyl}$  oder  $\text{C}_6-\text{C}_{14}-\text{Aryl}$

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin

20

$R^1$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend Wasserstoff,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCX}-R^{17}$  und  $-\text{NHSO}_2R^{21}$ .

$R^2$ , Wasserstoff oder Halogen

25

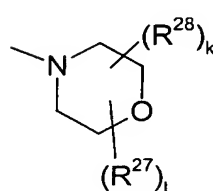
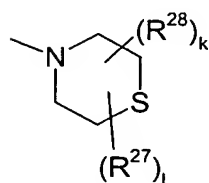
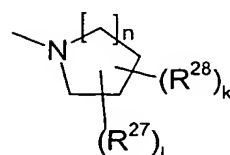
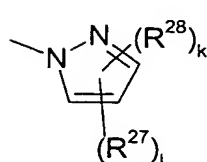
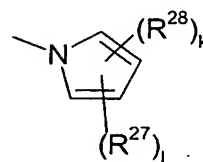
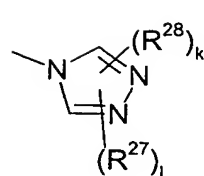
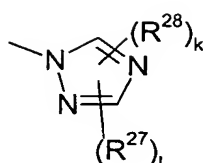
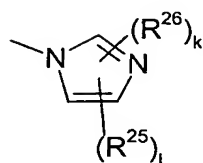
n 2,

$R^3$  Wasserstoff

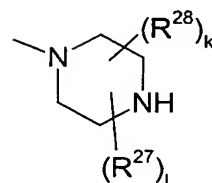
$R^4, R^5$  Wasserstoff oder Methyl

30

$R^6$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den allgemeinen Formeln



und

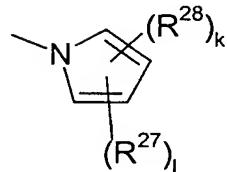
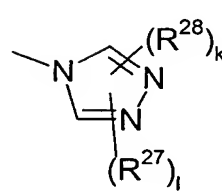
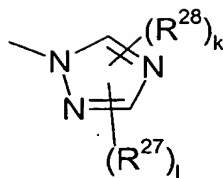
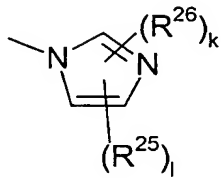


I, k 1

5  $R^{26}, R^{27}$  Wasserstoff, $R^8$  Wasserstoff oder  $-SO_2CH_3$ , $R^9$  Wasserstoff, $R^{10}, R^{11}$  Wasserstoff, und10  $R^{12}$  Wasserstoff oder Benzyl,

5) Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

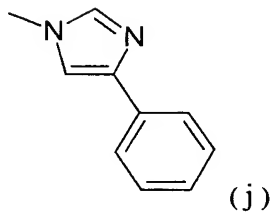
15  $R^6$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den allgemeinen Formeln



ist.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin

$R^6$  ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel j)



bedeutet.

10

7. Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel.



8. Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel mit selektiver beta-3-agonistischer Wirkung.

15

9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von von Erkrankungen, die mit der Stimulation von Beta-3- Rezeptoren in Zusammenhang stehen.

20

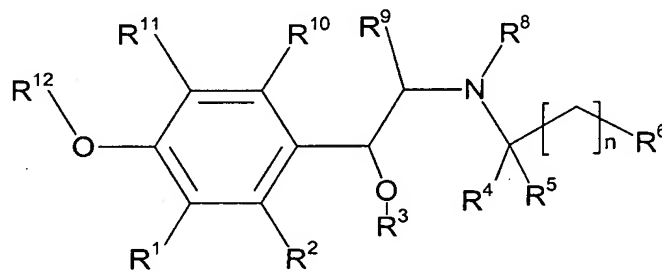
10. Methode zur Behandlung und/oder Prävention von von Erkrankungen, die mit der Stimulation von Beta-3- Rezeptoren in Zusammenhang stehen., dadurch

gekennzeichnet, daß man einem Patienten eine effektive Menge einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 6 verabreicht.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder deren physiologisch verträgliche Salze und einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Antidiabetika, Antidiabetika, Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, Lipidsenker, Cholesterolsorptionsinhibitoren HDL-erhöhende Verbindungen, Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas und Modulatoren oder Stimulatoren des adrenergen über alpha 1 und alpha 2 sowie beta 1, beta 2 und beta 3 Rezeptoren.

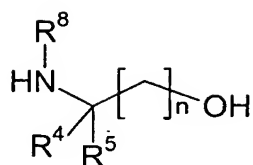
13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



worin

R<sup>1</sup>-R<sup>28</sup> und X die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebene Bedeutung aufweisen können, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

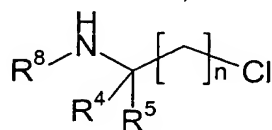




(II)

worin

$\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebene Bedeutung aufweisen können, mittels eines Chlorierungsmittels in eine Verbindung der Formel (III)



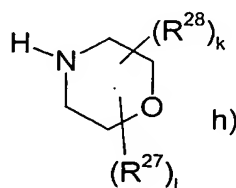
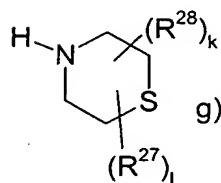
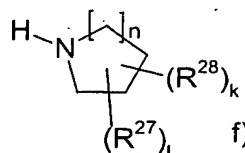
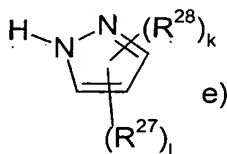
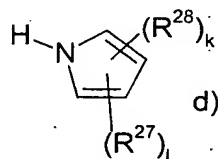
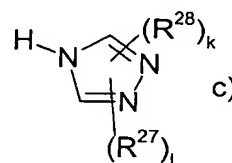
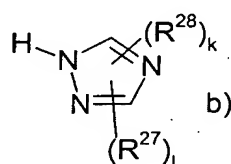
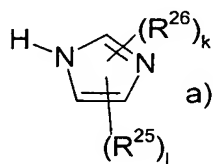
(III)

überführt,

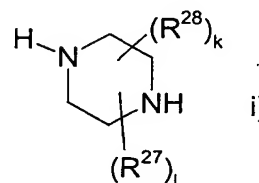
die Verbindung der Formel (III), gegebenenfalls mit einer Amino-Schutzgruppe versehen, mit einer gegebenenfalls substituierten Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den allgemeinen Formeln (IVa) bis (IVi)

10

(IV)



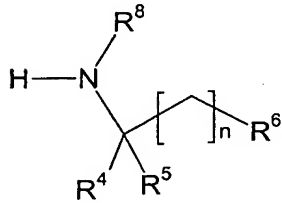
und



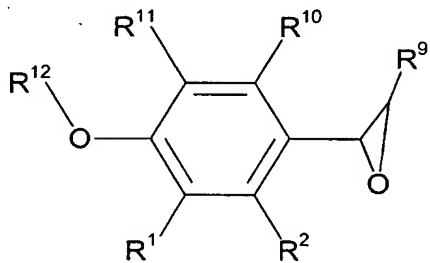
15 worin

k, l,  $R^{27}$  und  $R^{28}$  die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebene Bedeutung aufweisen, umgesetzt und das Produkt der Formel (V)

(V)



wobei  $n$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^8$  die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebene Bedeutung aufweisen, mit einer Verbindung der Formel (VI)

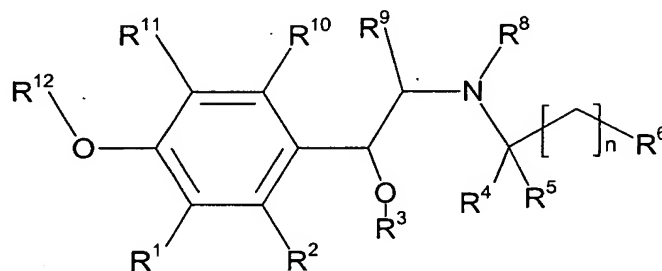


wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  bis  $R^{12}$  die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Beta-Agonisten der allgemeinen Formel 1:



5

wobei die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>12</sup> die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Isomere, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

10